





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی قزوین

**بررسی تاثیر مکمل یاری الازیک اسید بر وضعیت آنتی اکسیدانی،
فاکتورهای التهابی و کیفیت زندگی در بیماران دارای سندرم روده
تحریک پذیر: مطالعه کار آزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده**

استاد راهنما:

دکتر حسین خادم حقیقیان

استاد مشاور:

دکتر علی باستانی

دکتر علی اکبر حاجی آقامحمدی

دانشجو:

زهرا میرزائی

دانشجوی ارشد علوم بهداشتی در تغذیه

پاییز ۱۳۹۹



مقدمه

✓ اختلالات عملکردی دستگاه گوارش ۲۵-۵ درصد (۱)

✓ درد مزمن در ناحیه شکم، احساس ناراحتی و تغییر در عادات روده‌ای

✓ میزان علائم متفاوت ← تحت تاثیر قرار دادن کیفیت زندگی

✓ شیوع در آمریکا ۱۵-۱۰ درصد (۲)

✓ شیوع در ایران ۳/۵ تا ۵/۸ درصد (۳)

✓ هزینه های سالانه ۲/۸ میلیون دلار (۴)



علت شناسی بیماری

✓ ژنتیک

✓ تغییر در حرکات کولون و روده باریک

✓ افزایش حساسیت احشایی، التهاب موضعی، عفونت روده

✓ اختلال در سیستم اعصاب مرکزی، فاکتورهای روانی (۵)

✓ این عوامل باعث :

○ تغییر در سلول های اپیتلیال روده

○ افزایش نفوذ پذیری روده با فعال سازی واکنش های ایمنی موضعی و مغزی

○ تغییرات در فلور میکروبی روده

○ ایجاد ترشح غیر طبیعی

○ فعال شدن سنسور حرکتی روده (با مدت و شدت علائم در ارتباط) (۶)



نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد بیماری

✓ MDA در IBS ↑ (۷)

✓ TAC اولین سطح ارزیابی وضعیت آنتی اکسیدانی بدن (۸)

✓ با اندازه گیری ظرفیت تام آنتی اکسیدانی، ظرفیت بدن در حذف رادیکال های آزاد ارزیابی

○ یکی از راهکارهای احتمالی درمان بیماری IBS مداخلات درمانی در جهت کاهش استرس اکسیداتیو

نقش فاکتورهای التهابی در ایجاد بیماری

✓ روده باریک درگیر یک التهاب مزمن

تقابل بین ارگانیسم های روده ای و سیستم ایمنی میزبان (۹)

✓ سلول های التهابی در میان بافت مخاطی روده در IBS ↑

✓ IBS همچون یک بیماری التهابی روده با درجه خفیف

✓ قرارگیری لنفوسیت ها در کنار شبکه میانتریک باعث دژنراسیون اعصاب

✓ لنفوسیت های T و ماکروفاژها در روده بیماران IBS ↑ (۱۰)



پلی فنول ها

✓ متابولیت های ثانویه گیاهی در سبزیجات و میوه ها

✓ گروه های هیدروکسیل، توانایی خنثی سازی رادیکال های آزاد (۱۱)

✓ مهار رادیکال های آزاد و نقش آنتی اکسیدانی (۱۲)

✓ اثرات مفید بر سلامت روده

✓ اثرات محافظتی و درمانی در IBS (۱۳)

تنظیم سیتوکین های التهابی و آنزیم ها
افزایش دفاع آنتی اکسیدانی
سرکوب مسیرهای التهابی
مکانیسم های سیگنالینگ سلولی





الازیک اسید

نقش آنتی اکسیدانی

- ✓ خنثی کردن واکنش های اکسیدانی (۱۴)
- ✓ حفاظت عصبی در برابر آسیب های اکسیداتیو در موش های دیابتی و ایسکمی مغزی (۱۵)

نقش ضد التهابی

- ✓ ضد درد و مهارکننده عوامل پیش التهابی سیتوکین ها
- ✓ کاهش حساسیت به محرک های محیطی ← کاهش درد نوروپاتیک
- ✓ محافظت از نورون ها (۱۶)

ارتباط پلی فنول ها و میکروبیوتای روده

- ✓ عصاره پوست انار ← کاهش التهاب و رشد بیفیدو باکتر spp
- ✓ عصاره کران بری ← جلوگیری از مقاومت به انسولین از طریق مدولاسیون محیط زیست میکروبیوتای موش (۱۷)



کیفیت زندگی در بیماران IBS

✓ کاهش (ابعاد جسمی، عاطفی، روانی و اجتماعی) کیفیت زندگی در IBS

✓ محدودیت های غذایی، اختلالات خلقی و اختلال در فعالیت روزانه (۱۸)

✓ به طور میانگین ۷۳ روز از سال، کیفیت زندگی پایین (۱۹)

✓ ۲۵ درصد از عمر باقیمانده (به طور متوسط ۱۵ سال)



هدف کلی:

تعیین تاثیر مکمل یاری الاژیک اسید بر وضعیت آنتی اکسیدانی، فاکتورهای التهابی و کیفیت زندگی در بیماران دارای سندرم روده تحریک پذیر



اهداف اختصاصی :

- ۱- تعیین و مقایسه تاثیر مکمل یاری الازیک اسید بر ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) پلاسما در دو گروه مداخله و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه
- ۲- تعیین و مقایسه تاثیر مکمل یاری الازیک اسید بر میانگین غلظت مالون دی آلدئید (MDA) پلاسما در دو گروه مداخله و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه
- ۳- تعیین و مقایسه تاثیر مکمل یاری الازیک اسید بر میانگین پروتئین واکنشگر C (CRP) پلاسما در دو گروه مداخله و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه
- ۴- تعیین و مقایسه تاثیر مکمل یاری الازیک اسید بر میانگین اینترلوکین-۶ (IL-6) پلاسما در دو گروه مداخله و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه
- ۵- مقایسه تاثیر مکمل یاری الازیک اسید بر میانگین نمره کیفیت زندگی بیماران در دو گروه مداخله و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه



فرضیات پژوهش

✓ مکمل یاری الاژیک اسید بر ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) پلاسما تاثیر دارد.

✓ مکمل یاری الاژیک اسید بر میانگین غلظت مالون دی آلدئید (MDA) پلاسما تاثیر دارد.

✓ مکمل یاری الاژیک اسید بر میانگین پروتئین واکنشگر C (CRP) پلاسما تاثیر دارد.

✓ مکمل یاری الاژیک اسید بر میانگین اینترلوکین-۶ (IL-6) پلاسما مطالعه تاثیر دارد.

✓ مکمل یاری الاژیک اسید بر میانگین نمره کیفیت زندگی بیماران تاثیر دارد.



مقدمه

سابقه تحقیق

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات



مروری بر مطالعات و متون گذشته

محققین	سال	یافته ها
Knneath Brown	۲۰۱۶	۲۱ بیمار برای درد شکمی، یبوست وعلائم مرتبط با آن بهبودی حاصل از مصرف مکمل را نشان دادند. علاوه بر این کیفیت زندگی بیماران بهبود داشته و هیچ عارضه خاصی ناشی از دریافت مکمل گزارش نشده است.
Amin	۲۰۱۶	اثر بهبودی الاژیک اسید بر تعادل گلوکز/انسولین، آنزیم های کبدی، سیتوکین های التهابی، مقدار اکسیدان ها در سطح سلولی و سیگنالینگ انسولین و واسطه های التهابی و آپوپتیک در سطح بافتی مشاهده نمودند. دریافت الاژیک اسید به همراه رپاگلینید در تمامی موارد ذکر شده اثر هم افزا ایجاد کردند.
Marta Maria	۲۰۱۳	الاژیک اسید در کولیت حاد، شدت بیماری(سطح التهابی) را کاهش و در موارد مزمن از پیشرفت بیماری جلوگیری کرده و سطح مارکرهای التهابی و نمره بافت آسیب دیده را کاهش می دهد.



مقدمه

سابقه تحقیق

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادات



مروری بر مطالعات و متون گذشته

محققین	سال	یافته ها
Liu Ying	۲۰۱۷	مصرف الاژیک اسید، موجب بهبود پروفایل لیپیدی شد. همچنین الاژیک اسید باعث افزایش ۲۱٪ BDNF در گروه دارای اضافه وزن شد. بنابراین الاژیک اسید در بهبود عملکرد شناختی در افراد میانسالی که دارای اضافه وزن بودند مفید بود.
Puupponen-pimia	۲۰۱۳	غلظت لپتین در گروه مداخله افزایش یافت. لپتین بر تنظیم متابولیسم مصرفی و اشتها اثر گذار است، افزایش در لپتین میتواند منجر به کنترل بهتر دریافت غذا در گروه مداخله گردد. همچنین مشاهده شد الاژیتانین بر پروفایل لیپیدی اثر بهبودی دارد. نتایج این مطالعه نشان داد که زیست دسترسی الاژیتانین بستگی به ترکیب میکروبیوتای روده دارد.
Song Y	۲۰۱۳	عصاره ی زغال اخته حاوی الاژیک اسید به دست آوردن وزن را کاهش داده و تجمع چربی را در موش های چاق دارای رژیم پر چرب مهار می کند.



جمع بندی و نتیجه گیری بیان مسئله

✓ تاثیر پلی فنول بر میکروبیوتای روده و شاخص های التهابی

✓ الاژیک اسید ← بهبود علائم بسیاری از بیماری ها و شاخص های التهابی

✓ سندرم روده تحریک پذیر ↓ کیفیت زندگی

✓ هزینه های سالانه ۲/۸ میلیون دلار (۴)

✓ مطالعات درمان علائم IBS توسط پلی فنول ها اندک

✓ نو آوری طرح



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

دعوت از ۴۴ بیمار دارای معیار ورود در جلسه ی توجیهی

ابتدای هفته ی اول جمع اوری اطلاعات پایه و خونگیری

تخصیص تصادفی ۴۴ نفر در دو گروه

۲۲ نفر در گروه دارونما

۲۲ نفر در گروه الاژیک اسید

۱ نفر خروج از مطالعه

۲۱ نفر در گروه دارونما

۲۲ نفر در گروه الاژیک اسید

دریافت روزانه یک قرص ۲۰۰ میلی گرمی حاوی آرد گندم به مدت ۸ هفته

دریافت روزانه یک قرص ۲۰۰ میلی گرمی الاژیک اسید به مدت ۸ هفته

جمع آوری اطلاعات و خونگیری در پایان هفته هشتم

جمع آوری اطلاعات و خونگیری در پایان هفته هشتم

مواد و روش کار

✓ نوع مطالعه :

❖ کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی

✓ جامعه و مکان پژوهش :

❖ بیماران مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی بیمارستان ولایت دانشگاه علوم پزشکی قزوین

❖ بنا بر تشخیص فوق تخصص گوارش بر اساس معیارهای ROME III مبتلا به IBS (۲۰)

❖ اخذ رضایت نامه کتبی از بیماران در ابتدای پژوهش

❖ تکمیل فرم جمع آوری اطلاعات در مورد ویژگی های عمومی



مواد و روش کار

✓ روش نمونه گیری :

- ❖ تقسیم تصادفی ساده به دو گروه مساوی شامل گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
- ❖ گروه آزمون ۸ هفته روزانه یک قرص ۲۰۰ میلی گرمی حاوی ۱۸۰ میلی گرم الازیک اسید
- ❖ گروه کنترل یک قرص ۲۰۰ میلی گرمی حاوی آرد گندم
- ❖ نمونه خون (در ابتدا و انتهای پژوهش) به منظور بررسی فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو
- ❖ دوز انتخابی موثر برای مکمل گیاهی الازیک اسید از مقاله Mario Falsaperela (۲۱)
- ❖ خریداری مکمل از نماینده شرکت SupplementSpot در ایران
- ❖ ساخت دارونما توسط دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مواد و روش کار

✓ فرمول نمونه گیری و حجم نمونه :

$$N = [(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (SD_1^2 + SD_2^2)] / \Delta^2$$

- $\alpha = 0.05$ و توان آزمون ۹۰٪
- میانگین و انحراف معیار فاکتور مالون دی آلدئید در مطالعه ی حسینی و همکاران (۲۲)
- هر گروه ۱۸ نفر ← با احتمال ریزش در هر گروه ۲۲ نفر

• MDA قبل از مداخله: $3/3 \pm 1$

• MDA بعد از مداخله: $2/1 \pm 0/7$



معیارهای ورود

- ✓ تمایل به همکاری، ۱۹-۶۰ ساله با تشخیص سندرم روده تحریک پذیر
- ✓ نمایه توده بدنی در دامنه نرمال (۱۸-۲۵)
- ✓ عدم بیماری و عفونت روده ای؛ بیماری مزمن گوارشی؛ جراحی روده؛ بیماری مزمن
- ✓ عدم مصرف منظم داروهای مسهل یا ضد اسهال، آنتی بیوتیک ها و کورتیکواستروئیدها
- و سرکوب کننده های ایمنی و متوکلوپرامید، سیزاپراید، دیفنوکسیلات، آسپرین، وارفارین، هپارین
- ✓ عدم بارداری یا شیردهی، ورزشکار یا بستری بودن
- ✓ عدم اختلال شدید روانی و رفتاری
- ✓ عدم مصرف الکل و مکمل های غذایی



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

معیارهای خروج

✓ عدم تمایل به ادامه همکاری

✓ بارداری حین مطالعه

✓ تغییر رژیم غذایی در طول مطالعه

✓ عدم ادامه مطالعه به دلیل عارضه جانبی دارو

✓ تغییر در دارو درمانی برای بهبود علائم بیماری در طول مدت مطالعه

✓ مصرف شیرین کننده های مصنوعی ۲ روز قبل از ورود به مطالعه و حین آن (اثر بر نفوذ پذیری

روده)



ابزار گردآوری داده ها

□ ویژگی های عمومی :

✓ پرسش نامه ی دموگرافیک

□ شاخص های تن سنجی :

✓ وزن ← ترازوی Seca ، لباس سبک، دقت ۱۰۰ گرم

✓ قد ← متر نواری، ایستاده به وسیله خط کشی روی سر، بدون کفش، دقت ۰/۵ سانتی متر

✓ نمایه توده بدن ← تقسیم نمودن وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (مترمربع)

○ برای به حداقل رساندن خطاها، انجام تمام اندازه گیری ها توسط یک نفر



ابزار گردآوری داده ها

□ بررسی رژیم غذایی :

✓ پرسش نامه یادآمد خوراک ۲۴ ساعته روا و پایا

✓ از نظر دریافت انرژی، ریز مغذی و درشت مغذی

✓ تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار تغذیه ای (Nutritionist IV(N4)



ابزار گردآوری داده ها

❑ فعالیت بدنی :

- ✓ پرسشنامه ی روا و پایا از طریق مصاحبه با افراد (۲۳)
- ✓ داده های IPAQ تبدیل به معادل متابولیک دقیقه / هفته

❑ کیفیت زندگی :

- ✓ پرسشنامه IBS-QOL-34
- ✓ در سال ۱۹۹۸ طراحی و از بهترین ابزارهای موجود برای ارزیابی کیفیت زندگی در این بیماران (۲۴)
- ✓ ۳۴ پرسش و هر سؤال در مقیاس لیکرتی پنج درجه ای
- (۱) هرگز، ۲ به ندرت، ۳ معمولاً، ۴ اغلب و ۵ همیشه
- ✓ نسخه ایرانی پرسشنامه روا و پایا (۲۵)



ابزار گردآوری داده ها

❑ آزمایش بیو شیمیایی شاخص های استرس اکسیداتیو :

✓ ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC)

✓ غلظت مالون دی آلدئید (MDA)

❑ آزمایش بیو شیمیایی فاکتورهای التهابی :

✓ اینترلوکین-۶ (IL-6)

✓ پروتئین واکنشگر C (CRP)

❖ در پلاسمای افراد شرکت کننده با استفاده از کیت مخصوص و به روش الیزا



آنالیز آماری

SPSS 20 ✓

✓ برای توصیف متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار

✓ Kolmogorov- Smirnov

✓ در صورت نرمال بودن داده ها :

○ آزمون آماری تی زوجی (Paired sample t test) = مقایسه درون گروهی

○ آزمون آماری تی مستقل (Independent sample t test) = مقایسه برون گروهی

✓ در صورت نرمال نبودن داده ها :

○ آزمون (Wilcoxon) = مقایسه درون گروهی

○ آزمون (Mann-Whitney) = مقایسه برون گروهی

✓ سطح معناداری = $P < 0.05$



ملاحظات اخلاقی

✓ تایید توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین

✓ تکمیل فرم رضایت نامه کتبی آگاهانه

✓ عدم دریافت وجه (مکمل و یا آزمایشات)

✓ اجازه خروج از مطالعه در هر زمان توسط بیمار

✓ اطلاعات افراد به صورت محرمانه

✓ الازیک اسید بدون عوارض جانبی (۲۶)



محدودیت ها

✓ مدت زمان کم مطالعه

✓ کمبود بودجه برای بررسی دوزهای متفاوت از مکمل

✓ کمبود بودجه برای بررسی فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو بیشتر

RESULTS





جدول ۴-۱ مقایسه متغیرهای دموگرافیک بین دو گروه الازیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله



متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار الازیک اسید (۲۲ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	*P1
سن (سال)	۳۴/۵۵ \pm ۴/۹۳	۳۵/۲۹ \pm ۵/۸۴	۰/۶۱۱
وزن (کیلوگرم)	۶۳/۶۷ \pm ۷/۹۱	۶۳/۴۸ \pm ۹/۱۴	۰/۹۴۱
قبل از مداخله	۶۳/۶۶ \pm ۷/۸۱	۶۳/۰۳ \pm ۸/۴۵	۰/۷۹۹
بعد از مداخله	۰/۹۰۳	۰/۸۴۳	
*P2			
BMI (کیلوگرم/متر ^۲)	۲۳/۸۱ \pm ۱/۳۴	۲۳/۷۵ \pm ۱/۴۲	۰/۸۲۷
قبل از مداخله	۲۳/۸۱ \pm ۱/۳۹	۲۳/۶۱ \pm ۱/۳۶	۰/۶۹
بعد از مداخله	۰/۸۹	۰/۸۱۳	
P2			
فعالیت فیزیکی (met-h/week)	۳۷/۵۳ \pm ۲/۷۶	۳۶/۲۱ \pm ۲/۹۱	۰/۱۳۶
قبل از مداخله	۳۸/۲۰ \pm ۲/۸۰	۳۶/۷۲ \pm ۳/۰۳	۰/۱۰۴
بعد از مداخله	۰/۱۸۹	۰/۶۰۳	
P2			

*P1: تفاوت میانگین متغیر ها بین دو گروه الازیک و دارو نما (Independent samples t-test)

*P2: تفاوت میانگین متغیر ها در هر گروه در ابتدا و انتهای مطالعه (Paired samples t-test)



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

جدول ۴-۲ مقایسه دریافت انرژی و درشت مغذی ها بین دو گروه الاژیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله

متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار الاژیک اسید (۲۲ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	P1
انرژی (کیلوکالری)			
قبل از مداخله	۱۹۶۱/۳۱ \pm ۳۶۷/۳۷	۱۹۰۸/۲۷ \pm ۳۸۰/۶۷	-/۳۰۷
بعد از مداخله	۱۹۷۳/۲۰ \pm ۳۶۰/۰۹	۱۸۹۰/۴۹ \pm ۴۰۱/۱۹	-/۲۹۹
P2	-/۴۹۹	-/۵۰۳	
پروتئین			
قبل از مداخله	۷۶/۴۱ \pm ۱۹/۰۲	۷۴/۳۴ \pm ۱۷/۱۴	-/۳۱۴
بعد از مداخله	۷۶/۸۸ \pm ۲۱/۱	۷۳/۶۳ \pm ۱۶/۹۷	-/۳
P2	-/۴۸	-/۴۰۷	
کربوهیدرات			
قبل از مداخله	۲۵۴/۶۷ \pm ۴۲/۹۷	۲۴۸/۸۳ \pm ۴۱/۹۳	-/۵۴
بعد از مداخله	۲۵۶/۲۱ \pm ۴۳/۱	۲۴۵/۵۲ \pm ۴۱/۵۳	-/۴۹۲
P2	-/۶۴۳	-/۶۰۷	
چربی			
قبل از مداخله	۷۲/۱۴ \pm ۲۰/۴۸	۷۱/۴۷ \pm ۱۶/۲۲	-/۷۱۶
بعد از مداخله	۷۱/۳۱ \pm ۲۴/۱۱	۶۸/۵۵ \pm ۳۷/۰۱	-/۶۹۵
P2	-/۳۸۲	-/۲۹۱	
اسید چرب اشباع			
قبل از مداخله	۱۹/۴۵ \pm ۵/۷۲	۱۹/۳۷ \pm ۵	-/۷۰۵
بعد از مداخله	۲۰/۰۸ \pm ۳/۳۳	۱۸/۱۷ \pm ۶/۴	-/۶۱۲
P2	-/۵۴۱	-/۴۱۵	
اسید چرب تک غیر اشباع			
قبل از مداخله	۲۸/۰۲ \pm ۶/۰۸	۲۷/۱۹ \pm ۷/۰۹	-/۷۴۹
بعد از مداخله	۲۸/۹۱ \pm ۶/۱۱	۲۶/۱۱ \pm ۵/۰۳	-/۵۴۶
P2	-/۷۱۹	-/۶۱۷	



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

جدول ۴-۲ مقایسه دریافت انرژی و درشت مغذی ها بین دو گروه الاژیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله

متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار الاژیک اسید (۲۲ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	P1
اسید چرب چند غیر اشباع			
قبل از مداخله	۲۲/۸۵ \pm ۷/۲۹	۲۲/۰۹ \pm ۸/۱۳	-/۷۸
بعد از مداخله	۲۱/۰۱ \pm ۴/۱۸	۲۱/۱۹ \pm ۶/۱۲	-/۸۰۲
P2	-/۲۴۲	-/۳۰۷	
فیبر			
قبل از مداخله	۶/۴۸ \pm ۱/۰۴	۶/۳۹ \pm ۰/۹۱	-/۴۰۷
بعد از مداخله	۶/۷۱ \pm ۲/۱۷	۶/۰۲ \pm ۲/۲۴	-/۳۵۴
P2	-/۲۱	-/۳۰۷	
Vit C			
قبل از مداخله	۶۹/۴۷ \pm ۱۳/۲۷	۶۸/۰۹ \pm ۱۷/۰۹	-/۷۰۴
بعد از مداخله	۶۸/۲۷ \pm ۹/۶۷	۶۶/۲۸ \pm ۴۷/۱۱	-/۵۰۱
P2	-/۶۰۹	-/۵۷	
Vit E			
قبل از مداخله	۶/۷۹ \pm ۰/۲۷	۶/۳۹ \pm ۰/۱۱	-/۴۰۵
بعد از مداخله	۶/۸ \pm ۰/۴	۵/۸۳ \pm ۰/۹۱	-/۱۰۲
P2	-/۸۲۱	-/۳۱۱	
سلنیوم			
قبل از مداخله	۱۲۰/۰۸ \pm ۲۱/۱۴	۱۱۹/۴۷ \pm ۲۹/۱۲	-/۴۵۷
بعد از مداخله	۱۱۹/۱۳ \pm ۲۳/۰۴	۱۱۸/۶ \pm ۲۷/۱۳	-/۲۶۳
P2	-/۴۵۱	-/۳۰۲	

*P1: تفاوت میانگین دریافت غذایی بین دو گروه الاژیک و دارونما (Independent samples t-test)

*P2: تفاوت میانگین دریافت غذایی در هر گروه در ابتدا و انتهای مطالعه (Paired samples t-test)



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

جدول ۳-۴ مقایسه فاکتورهای استرس اکسیداتیو و التهابی بین دو گروه الاژیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله

متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار الاژیک اسید (۲۲ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	P1
IL-6			
قبل از مداخله	۹/۶۵ \pm ۰/۶۴	۹/۴۶ \pm ۰/۹۹	۰/۴۴
بعد از مداخله	۶/۶۶ \pm ۰/۵۴	۹/۲۵ \pm ۱/۰۰	۰/۰۰۱ >
P2	۰/۰۰۱ >	۰/۷۱۱	
Mean change	-۲/۹۹ \pm ۰/۱	-۰/۲۱ \pm ۰/۰۱	۰/۰۰۲
CRP (میکرومول/لیتر)			
قبل از مداخله	۱۱/۷۷ \pm ۰/۸۲	۱۲/۱۲ \pm ۰/۷۲	۰/۱۴
بعد از مداخله	۷/۹۵ \pm ۰/۳۳	۱۲/۰۰ \pm ۰/۷۹	۰/۰۰۱ >
P2	۰/۰۰۱ >	۰/۳۷۰	
Mean change	-۲/۸۲ \pm ۰/۴۹	-۰/۱۲ \pm ۰/۰۷	۰/۰۰۱
TAC (میکرومول/لیتر)			
قبل از مداخله	۱/۰۸ \pm ۰/۲۰	۱/۲۸ \pm ۰/۴۸	۰/۰۸
بعد از مداخله	۲/۰۲ \pm ۰/۶۲	۱/۲۵ \pm ۰/۳۵	۰/۰۰۱ >
P2	۰/۰۰۱ >	۰/۵۵۵	
Mean change	۱/۹۴ \pm ۰/۴۲	-۰/۴ \pm ۰/۱۳	۰/۰۰۱ >
MDA			
قبل از مداخله	۲/۵۵ \pm ۰/۵۹	۲/۱۷ \pm ۰/۳۴	۰/۰۰۸
بعد از مداخله	۰/۸۹ \pm ۰/۱۷	۲/۰۶ \pm ۰/۱۸	۰/۰۰۱ >
P2	۰/۰۰۱ >	۰/۵۰۹	
Mean change	-۱/۶۶ \pm ۰/۴۲	-۰/۱۱ \pm ۰/۰۶	۰/۰۰۱ >

P1*: تفاوت میانگین فاکتورهای استرس اکسیداتیو و التهابی بین دو گروه الاژیک و دارونما (Independent samples t-test)

P2*: تفاوت میانگین فاکتورهای استرس اکسیداتیو و التهابی در هر گروه در ابتدا و انتهای مطالعه (Paired samples t-test)

بررسی تاثیر مکمل یاری الاژیک اسید بر وضعیت آنتی اکسیدانی، فاکتورهای التهابی و کیفیت زندگی در بیماران دارای سندرم روده تحریک پذیر ۳۳



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

جدول ۴-۴ مقایسه امتیاز کیفیت زندگی بین دو گروه الاژیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله



متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار الاژیک اسید (۲۲ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	P1*
امتیاز کلی کیفیت زندگی			
قبل از مداخله	۱۲۲/۱۸ \pm ۴/۸۹	۱۱۹/۹ \pm ۹/۰۲	-/۱۴۴
بعد از مداخله	۷۸/۳۱ \pm ۶/۱۵	۱۱۴/۵۷ \pm ۸/۲۵	-/۰۰۱>
*p2	-/۰۰۱>	-/۱۵۲	
آشفته‌گی			
قبل از مداخله	۲۲/۰۵ \pm ۲/۷۶	۲۲/۲۹ \pm ۵/۵۶	-/۸۷
بعد از مداخله	۱۶/۶۸ \pm ۲/۶۵	۲۱/۴۲ \pm ۴/۸۵	-/۰۰۱>
P2	-/۰۰۱>	-/۶۱۷	
پاسخ های اجتماعی			
قبل از مداخله	۱۴/۳۶ \pm ۱/۵۹	۱۲/۵۷ \pm ۲/۸۸	-/۲۸۲
بعد از مداخله	۶/۷۷ \pm ۱/۴۴	۱۲/۰۰ \pm ۲/۲۰	-/۰۰۱>
P2	-/۰۰۱>	-/۸۰۴	
نگرانی های سلامتی			
قبل از مداخله	۱۱/۱۴ \pm ۱/۷۲	۱۰/۸۱ \pm ۲/۵۰	-/۷۹
بعد از مداخله	۶/۸۲ \pm ۱/۵۰	۱۰/۰۵ \pm ۲/۰۲	-/۰۰۱>
P2	-/۰۰۱>	-/۷۱۹	
تصور بدنی			
قبل از مداخله	۱۲/۷۳ \pm ۱/۸۵	۱۲/۱۹ \pm ۲/۶۹	-/۴۵۴
بعد از مداخله	۱۰/۸ \pm ۱/۲۵	۱۱/۳۴ \pm ۲/۲۷	-/۵
P2	-/۰۷۳	-/۲۴	-/۱۰۹



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

جدول ۴-۴ مقایسه امتیاز کیفیت زندگی بین دو گروه الاژیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله



متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار الاژیک اسید (۲۲ نفر)	میانگین \pm انحراف معیار دارونما (۲۱ نفر)	P1*
ارتباطات			
قبل از مداخله	۱۰/۶۴ \pm ۱/۸۴	۱۰/۱۹ \pm ۱/۵۰	۰/۴۰۸
بعد از مداخله	۸/۶۴ \pm ۱/۴۳	۱۰/۳۸ \pm ۲/۰۱	۰/۰۰۲
P2	۰/۰۰۱	۰/۷۳۴	
روابط جنسی			
قبل از مداخله	۶/۹۱ \pm ۱/۱۹	۶/۵۷ \pm ۱/۰۷	۰/۳۳۶
بعد از مداخله	۴/۴۱ \pm ۰/۵۹	۶/۷۶ \pm ۱/۲۶	۰/۰۰۱ >
P2	۰/۰۰۱ >	۰/۸۰۲	
ممنوعیت غذایی			
قبل از مداخله	۶/۷۳ \pm ۱/۱۲	۶/۷۶ \pm ۱/۴۴	۰/۹۳
بعد از مداخله	۴/۹۱ \pm ۰/۶۸	۶/۵۲ \pm ۱/۶۳	۰/۰۰۱ >
P2	۰/۰۰۱ >	۰/۸۵	
اختلال فعالیت روزانه			
قبل از مداخله	۲۵/۶۴ \pm ۳/۲۱	۲۶/۵۲ \pm ۵/۰۴	۰/۴۹۹
بعد از مداخله	۱۹/۳۷ \pm ۴/۱۵	۲۵/۳۴ \pm ۵/۱۵	۰/۰۲۱
P2	۰/۰۲	۰/۰۶۳	

P1*: تفاوت میانگین نمره کیفیت زندگی بین دو گروه الاژیک و دارونما (Independent samples t-test)

P2*: تفاوت میانگین نمره کیفیت زندگی در هر گروه در ابتدا و انتهای مطالعه (Paired samples t-test)

بررسی تاثیر مکمل یاری الاژیک اسید بر وضعیت آنتی اکسیدانی، فاکتورهای التهابی و کیفیت زندگی در بیماران دارای سندرم روده تحریک پذیر ۳۵

DISCUSSION





بحث یافته های مربوط به استرس اکسیداتیو

✓ نتایج این مطالعه نشان دهنده کاهش MDA و افزایش TAC

افزایش رادیکال آزاد ← افزایش پراکسیداسیون لیپیدی غشا ← آسیب بافت و تغییر بیومارکرهای استرس اکسیداتیو ← تغییر در بیان فاکتورهای ایمنی و التهابی (۲۷)

✓ گونه های فعال اکسیژن:

- ایجاد بسیاری از بیماری ها
- در معرض قرار گرفتن مخاط روده ← ترشح آب و الکترولیت ها از دیواره ی روده
- کاهش حرکات لوله ی گوارش و جریان خون و آزاد شدن گاسترین از معده ← اثر بر روده ی باریک (۲۸)



بحث یافته های مربوط به استرس اکسیداتیو

✓ پلی فنول ها باعث بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی تام و کاهش اثرات مخرب استرس اکسیداتیو

✓ مکانیسم:

- ↑ پاسخ های ایمنی
- مهار و به دام انداختن رادیکال های آزاد (۲۹)
- ↑ تبدیل گلوکاتایون اکسید شده به فرم احیاء ← جلوگیری از پیشروی بیماری های نورو دژنریتیو (۳۰)
- تحریک رونویسی یک ژن مهم برای سنتز گلوکاتایون (۳۱)
- بالا نکه داشتن سطح تیول با منع اکسیده شدن پروتئین های تیولی (۳۰)



بحث یافته های مربوط به استرس اکسیداتیو

✓ الاژیک اسید با اثرات ضد التهابی ← بهبود وضعیت اکسیداتیو و کاهش آسیب بافتی کولون

✓ مکانیسم:

- بهبود سطح کاهش یافته گلوتاتیون در کبد (۳۲)
- بهبود و افزایش میزان تیول مغزی
- ↑ فعالیت کاتالاز، سوپر اکسید دسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز (۳۳)
- تعدیل تشکیل MDA در غشا سلولی



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

بحث یافته های مربوط به استرس اکسیداتیو

✓ **نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده کاهش MDA و افزایش TAC**

محقق	سال	یافته ها	مکانیسم
شوکلا و همکاران	2008	✓ مکمل یاری 13/6 میلی گرم/کیلوگرم الازتیک اسیددر موش های دارای روماتوئید ارتريت (RA) ✓ کاهش IL-6 در مفصل ها ✓ کاهش MDA در پلاسما و غشای کولون	✓ عملکرد سم زدایی و تعدیل تشکیل MDA
یوسه و همکاران	2007	✓ مصرف 10 میلی گرم/کیلوگرم الازتیک اسید ✓ نقش حفاظتی در سلول های کبد و قلب موش که استرس اکسیداتیو با سیس پلاتین استرس القا ✓ ↓ MDA ← کاهش سمیت سیس پلاتین	✓ افزایش MDA مربوط به کاهش فعالیت GSH- Px و CAT ✓ افزایش GSH در بافت های کبدی و قلبی ✓ اسید الازتیک مهار رادیکال آزاد و پراکسیداسیون لیپیدها و سرکوب آسیب DNA



بحث یافته های مربوط به فاکتورهای التهابی

✓ **نتایج این مطالعه نشان دهنده کاهش مقادیر سرمی فاکتورهای التهابی (CRP و IL-6)**

✓ بر هم خوردن تعادل میکروبیوتای روده ← اختلال عملکرد سد مخاطی روده ← افزایش نفوذپذیری ← ورود

لیپوپلی ساکاریدها به جریان خون ← تحریک گیرنده های TLR4 ← آبخار التهابی در سراسر بدن (۳۴)

✓ التهاب باعث بدتر شدن علائم IBS

✓ **مکانیسم التهاب:**

○ فعال کردن سیستم عصبی احشایی

○ اختلال در رفلکس های مختلف سیستم گوارشی (۳۵)

○ فعال کردن سیگنال های بین سلولی ← بیان واسطه های پیش التهابی

○ حساس شدن سیستم عصبی ← افزایش حس درد (۳۶)

○ بنابراین ممکن است مکمل یاری EA باعث بهبود علائم التهابی مربوط به این بیماری



بحث یافته های مربوط به فاکتورهای التهابی

✓ EA برخی مسیرهای سیگنالینگ سلولی همچون فاکتورهای هسته ای را سرکوب (۳۷)

✓ این فاکتورها شامل:

- IKB (کمپلکس آنزیمی مسئول انتشار پاسخ های سلولی به التهاب)
- NFkB (کمپلکس پروتئینی مسئول کنترل تولید سیتوکین ها)
- MAPK – ERK (زنجیره ی پروتئینی مسئول ارتباط پیام ها از گیرنده به DNA)
- JNK (پاسخ به محرک های استرس مثل سیتوکین ها)



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

بحث یافته های مربوط به فاکتورهای التهابی

محقق	سال	یافته ها	مکانیسم
مارتا	۲۰۱۹	✓ مکمل یاری EA در موش های مبتلا به UC ✓ بهبود پروفایل واسطه های التهابی همچون TNF α و IL-6 و IFN- γ ✓ کاهش التهاب و شدت بیماری	✓ تنظیم کاهشی برخی واسطه ها مثل COX2 و iNOS
چاو	۲۰۱۹	✓ مکمل یاری در موش های القا شده با هیدرالازین ✓ کاهش بیان IL-6	✓ محافظت از قلب در برابر التهاب با کاهش فعالیت مونوسیت و ماکروفاژها و کاهش جذب مونوسیت ✓ فعالیت آنتی اکسیدانی غیر آنزیمی مانند جذب رادیکال های آزاد و فعالیت آنتی اکسیدانی آنزیمی ✓ استرس اکسیداتیو قلب را از طریق کاهش تشکیل MDA و ROS کاهش ✓ تقویت و تقویت دفاع اکتیو اکسیدان از طریق افزایش احتباس GSH



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

بحث یافته های مربوط به فاکتورهای التهابی

محقق	سال	یافته ها	مکانیسم
روسیلو	۲۰۱۲	عصاره انار باعث کاهش التهاب کولون	✓ توقف ترشح لوکوسیت ✓ فعال کردن سیتوکین ضد التهابی
لاروسا	۲۰۱۰	✓ مکمل یاری خوراکی EA ✓ نقش پیشگیری کننده ✓ کاهش آسیب کولون در بیماری التهاب کولون	✓ کاهش پاسخ های التهابی ✓ ساخت سیتوکین های پیش التهابی
حدیدی		✓ مصرف آب انار در خرگوش مبتلا به آترواسکلروز ✓ افزایش TAC و کاهش CRP	✓ فعالیت آنتی اکسیدانی
صاحبکار	۲۰۱۵	✓ مطالعه ی متاآنالیز ✓ اثر مثبت آب انار در مقادیر CRP پلاسما دیده نشد	✓ آب انار حاوی ترکیبات زیستی فعال متعدد



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

بحث یافته های مربوط به کیفیت زندگی

✓ کیفیت زندگی در گروه EA به طور معنی داری در مطالعه حاضر ↑

✓ تعداد کمی از مطالعات ارتباط بین کیفیت زندگی و IBS را بررسی

✓ کیفیت زندگی ارتباط زیادی با شرایط و شدت IBS

✓ استرس دائمی نقش در بروز و یا تداوم علائم IBS (۳۸)

✓ هم زمانی ابتلا بیماران به هریک از اختلالات میگرن، فیبرومیالژی و افسردگی در IBS

✓ بین ۴۰-۸۰ درصد (۳۹)

✓ اختلالات روان شناسی که در IBS شایع ← کاهش کیفیت زندگی



بحث یافته های مربوط به کیفیت زندگی

✓ تنظیمات غیرطبیعی سیگنال های عصبی در سطح هریک از سطوح احشایی، نخاعی و نواحی مرکزی ← بروز پاسخی متفاوت در مقابل محرکهای عصبی - احشایی در IBS (۴۰)

✓ در بیماران مبتلا به IBS کورتکس میدسینگولار فعالیت بیشتر (۴۱)

○ منطقه ای در مغز که پیام های عصبی احشایی در آن پردازش

○ چرا استرس و اضطراب موجب بدتر شدن درد احشایی و آرامش و راحتی باعث کاهش درد در IBS

✓ محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) ← ارتباط سیستم عصبی و فاکتورهای روانی با سیستم ایمنی روده (۴۲)

○ ← با استرس های روانی فعال

نقاط قوت و ضعف مطالعه

- ✓ تمام مطالعات انجام شده با استفاده از عصاره ی دانه، پوست و یا پالپ غذاهای حاوی الازیک اسید(انار، توت ها و ...) انجام شده است. بنابراین ممکن است عصاره ی این ترکیبات به جز EA حاوی ترکیبات زیستی فعال دیگری نیز باشد.
- لذا یکی از نقاط قوت این مطالعه این است که برای اولین بار از مکمل EA خوراکی به صورت خالص استفاده شده است.
- ✓ همچنین طراحی این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی شده می باشد که نتایج این مطالعه را قابل توجه می نماید.
- ✓ این مطالعه همانند دیگر مطالعات کارآزمایی بالینی، دارای محدودیت هایی از جمله محدودیت های مالی، تعداد نمونه ی کم، دوز کم دارو و محدودیت در فاکتورهای اندازه گیری می باشد.



نتیجه گیری

✓ پلی فنول های غذایی همچون الازیک اسید می تواند با استفاده از تعدیل شاخص های استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی باعث بهبود عملکرد روده و همچنین ارتقا کیفیت زندگی در بیماران IBS گردد.



پیشهادات

۱. نمونه بیشتر

۲. دوزهای متفاوت مکمل جهت تاثیر احتمالی دوز و موثرترین دوز

۳. افزایش مدت مطالعه، به منظور تعیین زمان تأثیرگذاری در بازه های مختلف زمانی

۴. مداخله ی طولانی تر

۵. بررسی فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو بیشتر



References

1. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;123(6):2108-31.
2. Thompson W, Irvine E, Pare P, Ferrazzi S, Rance L. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Digestive diseases and sciences*. 2002;47(1):225-35
3. Hoseini-Asl M, Amra B. Prevalence of irritable bowel syndrome in Shahrekord, Iran. *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2006;215(6):22;003
4. Vahedi H, Ansari R, Mir-Nasseri MM, Jafari E. Irritable bowel syndrome: a review article. *Middle East journal of digestive diseases*. 2010;2(2):66.
5. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, Santos J, Vanner SJ, Vergnolle N, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1305-18. e8.
6. Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Longitudinal impact of IBS-type symptoms on disease activity, healthcare utilization, psychological health, and quality of life in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2018;1.
7. Gadacha W, Ben-Attia M, Bonnefont-Rousselot D, Aouani E, Ghanem-Boughanmi N, Touitou Y. Resveratrol opposite effects on rat tissue lipoperoxidation: pro-oxidant during day-time and antioxidant at night. *Redox Report*. 2009;14(4):154-8.
8. Cachofeiro V, Goicochea M, De Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease: New strategies to prevent cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008;74:S4-S9
9. Kellow J, Phillips S, Miller LJ, Zinsmeister A. Dysmotility of the small intestine in irritable bowel syndrome. *Gut*. 1988;29(9):1236-43.
10. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(7):1578-83.



References

11. Fukumoto L, Mazza G. Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2000;48(8):3597-604.
12. Zheng W, Wang SY. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *Journal of Agricultural and Food chemistry*. 2001;49(11):5165-70.
13. H Farzaei M, Rahimi R, Abdollahi M. The role of dietary polyphenols in the management of inflammatory bowel disease. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2015;16(3):196-210.
14. Moskaug JØ, Carlsen H, Myhrstad MC, Blomhoff R. Polyphenols and glutathione synthesis regulation. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(1):277S-83S.
15. Rafieirad M, GHASEMZADEH DK. Effect of ellagic acid on oxidative stress due to brain ischemia/hypoperfusion in male rat. 2014.
16. Kirk GR, White JS, McKie L, Stevenson M, Young I, Clements WB, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2006;10(4):499-503.
17. Anhê FF, Roy D, Pilon G, Dudonné S, Matamoros S, Varin TV, et al. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased Akkermansia spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut*. 2015;64(6):872-83.
18. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*. 2000;119(3):654-60.
19. Drossman DA, Morris CB, Schneck S, Hu YJ, Norton NJ, Norton WF, et al. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(6):541.
20. Toghiani A, Maleki I, Afshar H, Kazemian A. Translation and validation of the Farsi version of Rome III diagnostic questionnaire for the adult functional gastrointestinal disorders. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2016;21(1):103.



References

21. Falsaperla M, Morgia G, Tartarone A, Ardito R, Romano G. Support ellagic acid therapy in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) on standard chemotherapy using vinorelbine and estramustine phosphate. *European Urology*. 2005;47(4):449-55.
22. Hosseini B, Saedisomeolia A, Wood LG, Yaseri M, Tavasoli S. Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice*. 2016;22:44-50.
23. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2003;35(8):1381-95.
24. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The brief illness perception questionnaire. *Journal of psychosomatic research*. 2006;60(6):631-7.
25. Haghayegh S, Kalantari M, Solati S, Molavi H, Adibi P. Study on Validity of Farsi Version of Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Questionnaire (IBS-QOL-34). *Govaresh*. 2008;13(2):99-105.
26. Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L. Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *Journal of medicinal food*. 2004;7(3):305-8.
27. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology*. 2001;40(8):959-75.
28. Kruidenier La, Verspaget H. oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease—radicals or ridiculous? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(12):1997-2015.
29. Shishehbor F. Effects of concentrated pomegranate juice on subclinical inflammation and cardiometabolic risk factors for type 2 diabetes: A quasi-experimental study. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2016;14.(1)
30. Moskaug JØ, Carlsen H, Myhrstad MC, Blomhoff R. Polyphenols and glutathione synthesis regulation. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(1):277S-83S.



References

31. Myhrstad MC, Carlsen H, Nordström O, Blomhoff R, Moskaug JØ. Flavonoids increase the intracellular glutathione level by transactivation of the γ -glutamylcysteine synthetase catalytical subunit promoter. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(5):386-93.
32. Özkaya A, Celik S, Yüce A, Şahin Z, Yilmaz Ö. The effects of ellagic acid on some biochemical parameters in the liver of rats against oxidative stress induced by aluminum. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2010;16(2):263-8.
33. Han DH, Lee MJ, Kim JH. Antioxidant and apoptosis-inducing activities of ellagic acid. *Anticancer research*. 2006;26(5A):3601-6.
34. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(7):2365-70.
35. Collins S, Piche T, Rampal P. The putative role of inflammation in the irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001;49(6):743-5.
36. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. 2007;56(12):1770-98.
37. Rosillo M, Sanchez-Hidalgo M, Cárdeno A, de La Lastra CAJBp. Protective effect of ellagic acid, a natural polyphenolic compound, in a murine model of Crohn's disease. 2011;82(7):737-45.
38. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(11):2812-9.
39. Doulberis M, Saleh C, Beyenburg S. Is there an association between migraine and gastrointestinal disorders? *Journal of Clinical Neurology*. 2017.26-215:(3)13;
40. Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y, et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology*. 2000;118(5):842-8.



References.

41. Ringel Y, Whitehead W, Toner B, Diamant N, Hu Y, Jia H, et al. Sexual and physical abuse are not associated with rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. Gut. 2004;53(6):838-42.
42. de Wied D, Diamant M, Fodor MJFin. Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides. 1993;14(4):251-302

ارسال کننده مقاله: آقای حسین خادم حقیقیان گرامی، سلام

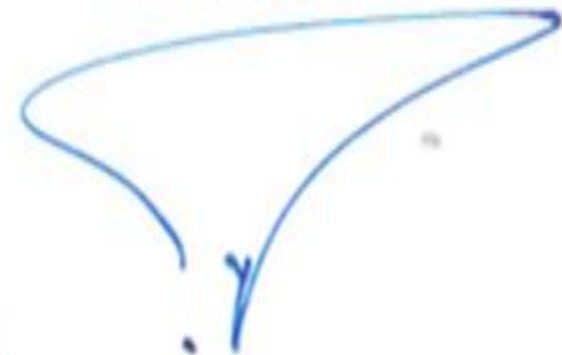
وضعیت یکی از مقالات شما با کد A-10-3730-2 و عنوان بررسی تاثیر مکمل یاری خوراکی الازیک اسید بر کیفیت زندگی در افراد مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر: مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور در پایگاه [مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران](#) به حالت پذیرفته شده تغییر نموده است.

برای پیگیری وضعیت و یا هر نوع اقدام می توانید به [بخش کاربری پایگاه وارد شده](#) و به صفحه شخصی و سپس صفحه پرونده این مقاله مراجعه نمایید.

اطلاعات لازم برای ورود به پایگاه:

نام کاربری: khademmm رمز عبور: {Hidden} [[ورود مستقیم](#)]
ورود با اکانت: [[Google](#)] [[Yahoo](#)] [[ORCID](#)]

با تشکر سردبیر مجله



دکتر مجید سعیدی

مراتب سپاس و قدردانی خویش را از سر صدق و افلاص به مفسر استاد گرانقدر آقای دکتر حسین خادم حقیقیان که در نهایت سعه صدر و خالصانه همواره با حمایت ها و رهنمودهای ارزشمند و سازنده، اینجانب را در انجام این پایان نامه مورد محبت خویش قرار داده اند، ابراز می دارم.

همچنین از حمایت های ارزنده اساتید عزیز آقایان دکتر علی باستانی و دکتر علی اکبر حاج آقاممدری که در کلیه مراحل تحقیق با راهنمایی و مشاوره های اندیشمندانه خود برای تکمیل و ارتقاء کیفیت این رساله کمک موثری داشتند، نهایت تشکر و قدردانی را به جای آورم.

از مدیریت گروه تغذیه دانشکده بهداشت سرکار خانم دکتر مریم جوادی و استاد محترم جناب آقای دکتر محمد رضا شیرینی تشکر می کنم.

از معاونت محترم آموزشی و معاونت پژوهشی دانشکده بهداشت تشکر می کنم.

از همسر عزیز و پدر و مادر گرامی ام که در طول تحصیل همواره سنگ صبور و حامی من بودند و سعی کردند که من دغدغه ای به جز کسب علم و دانش نداشته باشم ممنون و سپاسگزارم و از خداوند بزرگ سلامتی، پیشرفت و بهروزی برایش آرزومندم.



از لطف و توجه شما بسیار سپاسگزارم